

氏名（本籍）	竹 腰 顕	（岐阜県）
学位の種類	博士（医学）	
学位授与番号	甲第1229号	
学位授与日付	令和5年3月25日	
学位授与要件	学位規則第4条第1項該当	
学位論文題目	Clinical Features and Neuroimaging Findings of Neuropil Antibody-Positive Idiopathic Sporadic Ataxia of Unknown Etiology	
審査委員	（主査）教授	中川 敏幸
	（副査）教授	岩間 亨                      教授 山口 瞬

## 論文内容の要旨

散発性の脊髄小脳変性症は、主に皮質性小脳萎縮症（cortical cerebellar atrophy, CCA）とオリブ橋小脳萎縮症（olivopontocerebellar atrophy or multiple system atrophy with predominant cerebellar features, OPCA or MSA-C）からなる。MSA-Cは診断基準及び特徴的なMR画像から診断されるが、CCAの診断は他疾患（MSA-C、遺伝性失調症、続発性失調症）の除外による。CCAは小脳ーオリブ核系の変性を特徴とする神経病理学的な診断名であることから、CCAに近い臨床的概念として、sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology (SAOA)、特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar ataxia, IDCA）や特発性散発性運動失調症（Idiopathic sporadic ataxia, ISA）等の診断名が提唱されている。ISAは、成人発症で緩徐に進行する非家族性運動失調症である。除外項目の続発性失調症である自己免疫性小脳失調症は免疫療法が効果的な場合があることから、病因となる可能性のある抗体の測定は特に重要である。

本研究は、臨床的にISAと診断した患者血清から、ラット小脳組織に反応する抗体を蛍光抗体法により解析し、小脳組織に特徴的分布を示す抗体を有する患者の臨床的特徴、MR画像所見および免疫療法の効果を明らかにすることを目的とした。

### 【対象と方法】

2007年11月から2021年6月までに岐阜大学医学部附属病院に入院した129名と1999年12月から2019年6月までに信州大学医学部附属病院に入院した21名、さらに血清を保存していた160名の脊髄小脳変性症患者310名を対象として以下の検討を行った。

#### 1. ISA診断基準を満たす患者抽出

ISAの診断は、GiordanoらのASOA診断基準（a registry of sporadic adult-onset degenerative ataxia, SPORTAX）に従った。診療情報のある284名の検討から、MSA-Cが30名（10.6%）、遺伝性失調症（hereditary ataxia, HA）が20名（7.0%）、ISAが67名（23.6%）を抽出した。

#### 2. 患者血清を用いたラット小脳組織に反応する抗体の蛍光抗体法による解析

ISA 67名、MSA-C 30名、HA20名および1999年11月から2019年6月までに岐阜大学病院に入院した小脳失調症を認めない対照者18名の血清試料を用いた。ラット小脳組織はアセトン固定し、7 $\mu$ mの凍結切片の蛍光抗体法による免疫染色（tissue-based immunofluorescence assay, TBA）を行った。患者血清の反応性と小脳における局在は、共焦点顕微鏡（LSM710）にて解析した。

### 3. 患者血清の小脳における局在と臨床的特徴の解析

ISA 67 名を免疫染色陽性群（局在の違いにより 2 群に分類）と抗体陰性群の臨床的特徴および神経画像所見を比較解析した。

#### 【結果】

免疫染色陽性率は ISA 44.8% (30 名) で、MSA-C 10.0% (3 名)、HA 0% (0 名)、対象者 5.6% (1 名) に比べ有意に高かった ( $p < 0.001$ )。また抗体反応の細胞局在から、シナプスとグリア突起の構造体である neuropil を染色する群と細胞内局在を示す群の存在が明らかとなった。ISA において neuropil 染色陽性率は 17.9% (12 名)、細胞内局在陽性率は 26.9%であった。

ISA 患者を neuropil 陽性群 (12 名)、細胞内局在群 (18 名)、免疫染色陰性群 (37 名) の 3 群に分け臨床的特徴を検討した。neuropil 陽性群は、他の ISA 群に比し、小脳症状以外の神経所見が有意に少なく ( $p < 0.013$ )、特に錐体路徴候は免疫染色陰性群に比し neuropil 陽性群では有意に低かった ( $p < 0.043$ )。

neuropil 陽性群 (4 名) と細胞内局在群 (4 名) に免疫療法を実施し、各群 2 名に modified Rankin scale (生活自立度尺度) の改善傾向を認めた。

#### 【考察】

TBA が ISA 患者における免疫介在性小脳失調症をスクリーニングするための有用なツールであると示唆される。また ISA において自己免疫性小脳失調症を同定するためには、特徴的な臨床的特徴を明らかにすることが重要で、小脳外徴候（特に錐体路徴候）がない場合は、自己免疫の病因を示す可能性がある。さらに治療効果は小脳予備能の程度に影響される可能性があるが、抗体陽性の ISA 患者は免疫療法に反応する可能性が示唆された。小脳予備能がある発症早期に、TBA により免疫性機序が示唆される ISA を診断することは、不可逆的な神経細胞障害を防ぐことに繋がり、免疫療法が有効になる可能性が示唆された。

#### 【結論】

抗体を介した自己免疫が一部の ISA の病態となる可能性があり、免疫療法の効果が得られると推測される。今後、標的抗原の同定や小脳機能に影響を与える抗体の特異性を明らかにすることは、難治性の脊髄小脳変性症に対する新たな治療法の開発に繋がる可能性が示唆される。

### 論文審査の結果の要旨

申請者 竹腰 顕は、特発性散発性運動失調症の患者血清を用いた免疫染色を行い、ラット小脳組織に反応する抗体陽性群が存在すること、抗体の新規細胞局在部位として小脳 neuropil を明らかにした。また小脳 neuropil 陽性群は、臨床的に錐体路徴候が少なく、免疫療法に反応する可能性を示唆した。本研究成果は、特発性散発性運動失調症の診断と治療法の開発に繋がり、脳神経内科学の発展に少なからず寄与するものと認める。

---

#### [主論文公表誌]

Akira Takekoshi, Akio Kimura, Nobuaki Yoshikura, Isamu Yamakawa, Makoto Urushitani, Katsuya Nakamura, Kunihiro Yoshida, Takayoshi Shimohata: Clinical Features and Neuroimaging Findings of Neuropil Antibody-Positive Idiopathic Sporadic Ataxia of Unknown Etiology Cerebellum (2022). doi: 10.1007/s12311-022-01468-3